

**TÍTULO EN ESPAÑOL: CARACTERIZACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TIROIDITIS LINFOCÍTICA CRÓNICA**

**TÍTULO EN INGLÉS: CHARACTERIZATION OF SERUM VITAMIN D LEVELS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYtic THYROIDITIS**

**Autores**

María Paula Sarmiento Ramón

Estudiante Especialización en Endocrinología Pediátrica Universidad de Antioquia  
maria.sarmientor@udea.edu.co

Judith Sofía García Medina

Estudiante Especialización en Endocrinología Pediátrica Universidad de Antioquia  
jsafia.garcia@udea.edu.co

Diego Botero Restrepo

Docente de cátedra Universidad de Antioquia  
Programa Endocrinología Pediátrica Universidad de Antioquia  
diego.boteror@udea.edu.co

María Victoria Lopera Cañaveral

Docente de cátedra Universidad de Antioquia  
Coordinadora programa Endocrinología Pediátrica Universidad de Antioquia  
mvictoria.lopera@udea.edu.co

Laura Fernanda Niño Serna

Docente de Epidemiología – Departamento de Pediatría y Puericultura  
Universidad de Antioquia  
fernanda.nino@udea.edu.co

## **RESUMEN**

**Introducción:** La tiroiditis linfocítica crónica (TLC) o tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido en la edad pediátrica. Se ha descrito una correlación inversa entre los niveles de 25-hidroxivitamina D (25OH vitamina D) y el desarrollo de la enfermedad.

**Objetivo:** Describir los niveles de 25OH vitamina D en pacientes de 5 a 18 años con diagnóstico de TLC en tres centros de consulta externa de endocrinología pediátrica en Medellín, Colombia.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional de corte transversal con recolección retrospectiva de la información. Se evaluaron las características sociodemográficas, particularidades del diagnóstico, presencia de comorbilidades y la frecuencia de deficiencia de vitamina D.

**Resultados:** Se incluyeron 60 pacientes. Los niveles de 25OH vitamina D fueron suficientes en el 65% de los casos según criterios de Institute of Medicine (IOM) y en el 10% de los casos según criterios de la Sociedad Endocrina. Los valores de calcio y fósforo sérico fueron normales en el 53% y 45% de los pacientes, respectivamente. Todos los pacientes presentaron niveles de magnesio y PTHi normales. El análisis exploratorio comparando los niveles de 25OH vitamina D, niveles de anticuerpos tiroideos y volumen tiroideo no encontró diferencias.

**Conclusión:** En nuestra población no se encontró una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con TLC y en el análisis exploratorio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

**Palabras clave:** *tiroiditis de Hashimoto, deficiencia de vitamina D, autoinmunidad*

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Hashimoto's thyroiditis is the most frequent cause of acquired hypothyroidism in children. An inverse correlation has been described between 25-hydroxyvitamin D levels and anti-thyroid peroxidase and anti-thyroglobulin antibody levels.

**Aim:** To describe the levels of 25-hydroxyvitamin D in patients aged 5 to 18 years with a diagnosis of Hashimoto's thyroiditis in three outpatient centers for pediatric endocrinology in Medellín.

**Materials and methods:** Cross-sectional study with retrospective collection of information, evaluating the frequency of vitamin D deficiency, the sociodemographic and diagnosis characteristics,

**Results:** 60 patients were included. The levels of 25OH vitamin D were sufficient in 65% of the cases according to the Institute of Medicine (IOM) and in 10% of the cases according to the Endocrine Society. Serum calcium and phosphorus values were normal in 53% and 45% of the patients, respectively. All patients had normal levels of magnesium and PTHi. Exploratory analysis comparing 25-hydroxyvitamin D levels, thyroid antibody levels, and thyroid volume found no differences.

**Conclusion:** In our population, TLC is not associated with higher rates of vitamin D deficiency and no statistically significant differences were found in the exploratory analysis.

**Key words:** *Hashimoto's thyroiditis, vitamin D deficiency, autoimmunity*

## INTRODUCCIÓN

La tiroiditis linfocítica crónica (TLC) o tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido en la infancia, se diagnostica frecuentemente de forma incidental o por la presencia de bocio asintomático (1). Se estima una incidencia anual de 0.3-1.5 casos por cada 1000 personas, con predominio en el sexo femenino y la etapa puberal (2,3). Se caracteriza por ser una entidad autoinmune que involucra factores genéticos y ambientales en su patogénesis (4). El proceso autoinmune inicia con la activación de linfocitos T CD4, los cuales reclutan linfocitos CD8 y linfocitos B, llevando a daño celular por apoptosis y citotoxicidad de la glándula (5,6).

En los últimos años el conocimiento sobre el metabolismo de la vitamina D ha evolucionado y hoy se describe como una prohormona con varias acciones reconocidas en diversos órganos y sistemas (7). La presencia de receptores de la vitamina D y su enzima activadora en células  $\beta$  del páncreas, músculo, tiroides y células del sistema inmune (neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células T y B); permiten concluir que la vitamina D tiene un rol más diverso (8–11). Los efectos en el sistema inmunológico incluyen: proliferación, diferenciación y producción de inmunoglobulina, regulación de la maduración de las células dendríticas presentadoras de antígenos, regulación de la función de los linfocitos T, y desarrollo de células T supresoras (10). En este sentido se ha identificado a la vitamina D como un factor inmunoregulador, generando una diferenciación preferencial en células T que promueve la producción de citoquinas anti-inflamatorias Th2, mientras que inhibe la secreción de Th1 proinflamatoria (12).

Adicionalmente los niveles de suficiencia de vitamina D inhiben la maduración de las células dendríticas, lo cual compromete su capacidad para presentar antígenos (9,10,13). De estos hallazgos se concluye que la vitamina D tiene un rol importante en la inmunidad innata y adaptativa, la cual se puede comprometer en estados de insuficiencia de la vitamina D (14–16).

Estudios previos han reportado una correlación inversa entre la concentración sérica de vitamina D y la incidencia de enfermedades infecciosas y autoinmunes tales como tuberculosis, influenza, diabetes mellitus tipo 1, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn y artritis reumatoide (11,17–22). Asimismo estudios en adultos con TLC correlacionan la severidad de la deficiencia de vitamina D con la duración de la enfermedad, el volumen tiroideo y los niveles de anticuerpos. Estos hallazgos sugieren, que la deficiencia de vitamina D, podría desempeñar un rol en el desarrollo de la TLC (23). Sin embargo, la evidencia es controversial y otros autores no encuentran una correlación entre TLC y vitamina D (24). Ante la presencia de estudios contradictorios es difícil establecer una conclusión unánime en cuanto la asociación de vitamina D con TLC (25).

Considerando los datos contradictorios del potencial rol de vitamina D en la patogénesis de TLC asociado a ausencia de conocimiento de datos en la población colombiana, el objetivo de este estudio es describir los niveles de 25-hidroxivitamina D (25OH vitamina D) en pacientes de 5 a 18 años con diagnóstico de TLC en tres centros de consulta externa de endocrinología pediátrica en Medellín, Colombia. Adicionalmente se planteo como objetivo

secundario describir las características sociodemográficas, clínicas y el perfil bioquímico del metabolismo óseo de los pacientes con TLC.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó un estudio observacional de corte transversal con recolección retrospectiva de la información. Se revisó la historia clínica electrónica de pacientes entre los 5 a 18 años que asisten a consulta externa de endocrinología pediátrica en tres instituciones (Hospital Universitario San Vicente Fundación - HUSVF, Promedan y Fundación clínica Noel), con diagnóstico de TLC y que cuenten con valoración de niveles de 25OH vitamina D.

Se excluyeron pacientes con presencia de comorbilidades que comprometan la absorción, síntesis o metabolismo de vitamina D: fibrosis quística, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad renal crónica, tuberculosis, sarcoidosis, síndrome de Turner, diabetes mellitus, obesidad. Así como aquellos con uso de medicación que afecte el metabolismo de vitamina D como: antiepilépticos, glucocorticoides, antiretrovirales, inmunosupresores. Igualmente se excluyeron aquellos que hayan recibido suplementación de colecalciferol un mes previo a la valoración de niveles de vitamina D.

Los casos potenciales eran identificados a través del registro de historia clínica electrónica de las instituciones, durante el periodo comprendido entre enero 2019 a diciembre 2020 con alguno de los siguientes códigos diagnósticos CIE-10: tiroiditis autoinmune (E063), atrofia de tiroides (E034), tiroiditis crónica con tirotoxicosis transitoria (E062), otras formas de

tiroiditis crónica (E065), tiroiditis no especificada (E069), desorden de tiroides no especificado (E079).

Se diseñó un instrumento para recopilar los aspectos sociodemográficos (edad, sexo, procedencia), características clínicas (estadio puberal por Tanner, clasificación antropométrica por criterios de Organización Mundial de la Salud-OMS, presencia de bocio, tiempo de diagnóstico de TLC, estado tiroideo al diagnóstico). Adicionalmente se incluyeron como variables resultado de laboratorios (perfil tiroideo al diagnóstico y al momento de medición de vitamina D, niveles de anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa, ecografía tiroidea) y valoración del perfil fosfocálcico (niveles de 25OH vitamina D, niveles séricos de calcio, fósforo, magnesio y paratohormona - PTHi) y tratamientos recibidos (dosis de levotiroxina y suplencia de vitamina D).

### **Definiciones**

El diagnóstico de TLC se realizó en aquellos pacientes con positividad de anticuerpos antitiroglobulina y/o antitiroperoxidasa positivos por rango de laboratorio. El tiempo de diagnóstico de TLC se definió como el tiempo transcurrido entre el momento de diagnóstico de patología tiroidea y la toma de niveles de vitamina D.

Considerando la diversidad de resultados en la evidencia actual, para la valoración y clasificación de los niveles de suficiencia de 25OH vitamina D, se utilizaron los criterios de Sociedad de Endocrino y del Instituto de Medicina (IOM). La clasificación de Sociedad de Endocrino establece la deficiencia severa: < 5 ng/mL; deficiencia leve a moderada: 5-20

ng/mL; insuficiencia: 21-30 ng/mL; suficiencia: 31-60 ng/mL. Por otro lado, los criterios de clasificación de IOM establecen: deficiencia: < 12 ng/mL; insuficiencia: 12-20 ng/mL; suficiencia: > 20 ng/mL.

### **Consideraciones éticas**

Este estudio se considera de bajo riesgo según resolución 8430 de 1993, ya que se realizó un registro de datos anónimo y no hubo ninguna intervención de variables biológicas, psicológicas o sociales en los participantes del estudio. No vulnera ninguno de los principios éticos de autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia. Este estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de HUSVF y Fundación Clínica Noel.

### **Análisis estadístico**

La captura de los datos se realizó en una base de datos de Excel y posteriormente se importó a software SPSS 22 para su análisis. Se realizó un análisis descriptivo, en donde las variables categóricas se describen como frecuencias o proporciones. En el caso de las variables numéricas sin distribución normal, se obtuvo mediana y rangos intercuartiles (RIC) del percentil 25-75. Mientras que las variables numéricas con distribución normal, se describieron a partir de su media con su respectiva desviación estándar.

Con base en estudios previos que describen una relación inversamente proporcional entre los niveles de vitamina D, los niveles de anticuerpos y el volumen tiroideo en pacientes con TLC; se realizó un análisis exploratorio comparando estas tres variables. Lo anterior por medio de

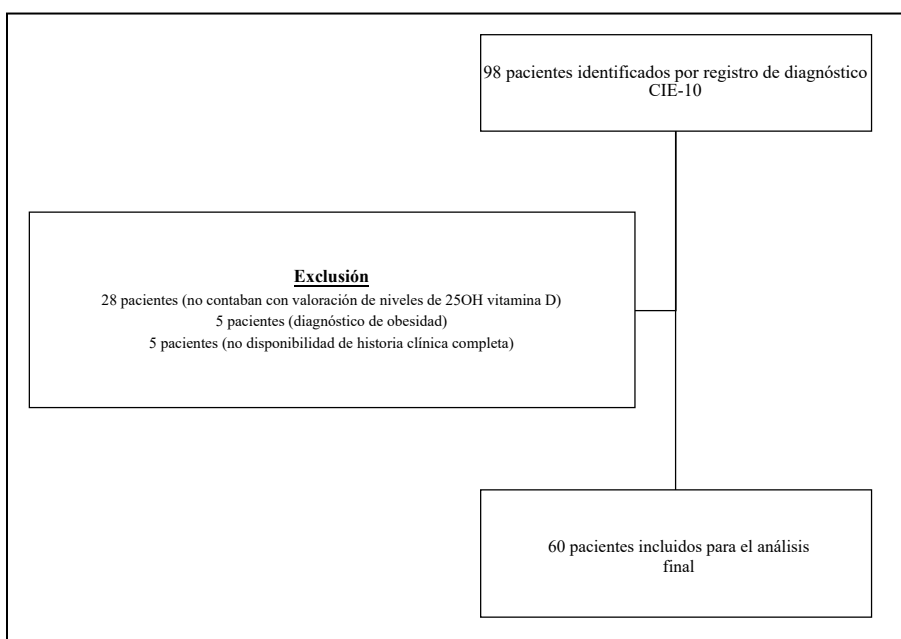


la prueba t student para los datos continuos con distribución normal y por medio de U de Mann-Whitney para los datos que no tengan distribución normal. La significancia estadística se definió como  $p \leq 0.05$ . Las variable categóricas establecidas fueron niveles de vitamina D según criterios de sociedad de Endocrino (menores ó mayores a 30 ng/mL) y según criterios de IOM (niveles de vitamina D menores ó mayores a 20 ng/mL), valor de anticuerpos positivos o negativos y volumen tiroideo normal, aumentado o disminuido según criterio radiológico.

## **RESULTADOS**

Se revisaron un total de 98 historias clínicas, se excluyeron 28 pacientes por no contar con valoración de niveles de vitamina D y finalmente se incluyeron 60 pacientes que cumplían con criterios de inclusión (flujograma 1). La edad media fue 13 años (RIC 11-15), con un mayor porcentaje de mujeres afectadas (78.3%). La mayoría de los pacientes provenían de Medellín y su área metropolitana (60%), presentaban una valoración antropométrica adecuada para la edad-sexo y se encontraban en estadio postpuberal (tabla 1).

## Flujograma 1. Flujograma de pacientes incluidos en el estudio



**Tabla 1. Características sociodemográficas de la población**

Variable		Frecuencia (n=60)	Porcentaje (%)
<b>Procedencia</b>	Urbana	49	81.6
	Rural	11	18.3
<b>IPS seguimiento</b>	HUSVF	27	45
	Promedan	30	50
	Fundación Noel	3	5
<b>Talla</b>	Talla baja	2	3.3
	Riesgo de talla baja	16	26.7
	Talla normal	41	68.3
	Talla alta	1	1.7
<b>Índice de masa corporal</b>	Delgadez	4	6.7
	Riesgo delgadez	8	13.3
	Normal	35	58.3
	Sobrepeso	13	21.7
<b>Estadio puberal</b>	Prepuberal	12	20
	Puberal	12	20
	Postpuberal	36	60

\*Talla e índice de masa corporal clasificación por desviación estándar según parámetros de la OMS.

\*Prepuberal incluye tanner 1-2; puberal incluye tanner 3-4; postpuberal incluye menarca positiva y/o tanner 5

En cuanto a las características de la patología tiroidea, la mediana del tiempo de diagnóstico fue de 24 meses (RIC 12-369). Con mayor frecuencia los pacientes presentaron un estado hipotiroideo al diagnóstico (44%) y hasta un 10% debutó con un cuadro de hashitoxicosis. El valor mediano al momento del diagnóstico de hormona estimulante de la tiroides (TSH) fue de 8.7 mUI/L (RIC 2.35-17.1) y de tiroxina libre (T4L) fue de 1.1 ng/dL (RIC 0.8 - 1.3). En la valoración ecográfica se evidenció una tendencia a presentar un volumen tiroideo aumentado (48.3%), ausencia de nódulo (83.3%) y ecogenicidad heterogénea (56.7%). En tabla 2 se describen otras características clínicas y paraclínicas.

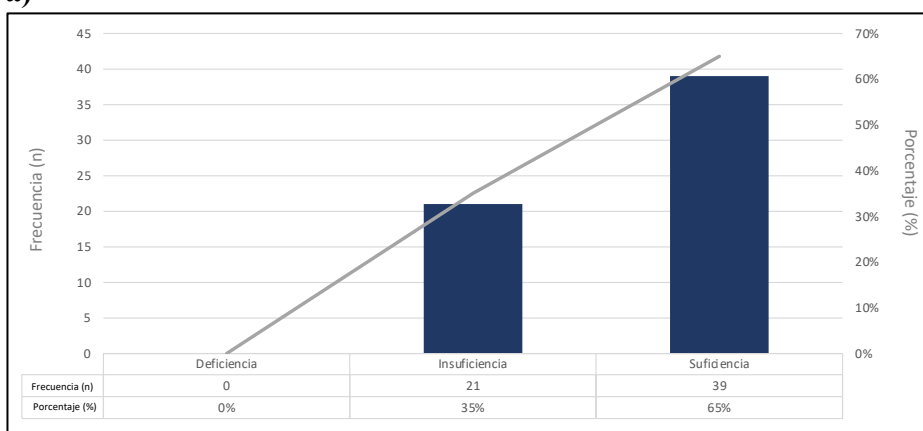
**Tabla 2. Características clínicas y bioquímicas de la patología tiroidea**

Variable		n	Mediana	Rango Intercuartil
Anticuerpos antitiroperoxidasa (UI/mL)		59	127	10.1 - 403.9
Anticuerpos antitiroglobulina (UI/mL)		52	174.8	45.6- 379
Dosis de levotiroxina (mcg/kg/día)		55	1.1	0.9 - 1.6
Variable		Frecuencia (n)		Porcentaje (%)
<b>Bocio</b>	No hay	26		43.3
	Tiroides palpable normal	11		18.3
	Palpable aumentada, no visible	13		21.7
	Visible en extensión	1		1.7
	Visible en posición normal	9		18.3
	Reconoce a distancia	0		0
<i>Total (n)</i>		60		
<b>Ecogenicidad tiroides</b>	Homogénea	20		33.3
	Heterogénea	34		56.7
	Hipoecogena	2		3.3
<i>Total (n)</i>		56		

Los niveles de 25OH vitamina D fueron suficientes en el 65% de los casos según criterios del IOM y en el 10% de los casos según criterios de la Sociedad de Endocrino (figura 1). Según criterios de IOM, un 35% (n=21) presentaban niveles insuficientes. De estos 21 pacientes, 19 recibieron suplencia con una dosis mediana de 2000 UI/día (rango entre 1000-4000 UI/día), ninguno con criterio de insuficiencia según criterios de Sociedad de Endocrino recibió suplencia.

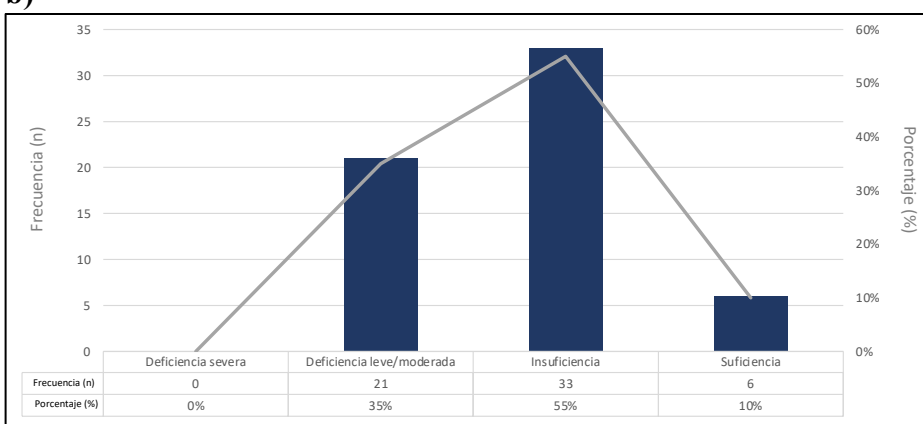
**Figura 1. Clasificación de niveles de 25OH vitamina D. a) Criterios IOM. b) Criterios de Sociedad de Endocrino**

a)



*Criterios de clasificación de Instituto de Medicina: deficiencia: < 12 ng/mL; insuficiencia: 12-20 ng/mL; suficiencia: > 20 ng/mL*

b)



*Criterios de clasificación de Endocrine Society: deficiencia severa: < 5 ng/mL; deficiencia leve a moderada: 5-20 ng/mL; insuficiencia: 21-30 ng/mL; suficiencia: 31-60 ng/mL*

Al comparar las características clínicas con los niveles de vitamina D, se identifica que la deficiencia fue más frecuente entre los 9-14 años. La mayoría de los pacientes con deficiencia de 25OH vitamina D presentaban un IMC normal y más de un año de evolución de la enfermedad (tabla 3). En cuanto a la caracterización paraclínica, con mayor frecuencia los pacientes con deficiencia de vitamina D tenían un estado eutiroides. El volumen tiroideo era usualmente normal o aumentado en aquellos pacientes con niveles de vitamina D suficientes (tabla 4).

**Tabla 3. Comparación de características clínicas y niveles de 25OH vitamina D**

	Edad al diagnóstico			IMC				Duración de la enfermedad	
	5-8 años	9-14 años	15-18 años	Delgadez	Riesgo de delgadez	Normal	Sobrepeso	< 1 año	> 1 año
<b>Vitamina D</b>	<i>Frecuencia (n)</i>								
> 20 ng/mL	4	23	13	3	6	23	8	9	29
≤ 20 ng/mL	1	15	4	1	2	12	5	3	15

**Tabla 4. Comparación de características paraclínicas y niveles de 25OH vitamina D**

	Estado tiroideo al diagnóstico			TSH al momento de valoración de vitamina D			Volumen tiroideo		
	Hipotiroidismo	Hashitoxicosis	Eutiroides	Suprimida	Normal	Elevada	Disminuido	Normal	Aumentado
<b>Vitamina D</b>	<i>Frecuencia (n)</i>								
> 20 ng/mL	30	5	5	4	22	13	3	16	18
≤ 20 ng/mL	14	5	1	0	18	2	2	6	11

En la valoración del perfil fosfocálcico todos los pacientes presentaron niveles normales de magnesio y PTHi. Adicionalmente se revelaron valores de calcio y fósforo normales en el 53% y 45% de los pacientes, respectivamente (tabla 5). En los 2 pacientes en los que se encontraron niveles bajos de calcio sérico, se presentaron niveles de fósforo y PTHi en rangos normales pero con niveles insuficiente (n=2) de vitamina D por clasificación de IOM.

Asimismo, aquellos con niveles de fósforo bajos (n=2) presentaron niveles de vitamina insuficiente. La hipovitaminosis D fue considerada la causa de las alteraciones del perfil fosfocálcico en estos casos (tabla 5).

**Tabla 5. Hallazgos bioquímicos de función fosfocálcica**

Variable	Frecuencia (n=60)	Porcentaje (%)
<b>PTHi</b>		
Normal	52	87
Sin datos	8	13
<b>Calcio</b>		
Bajo	2	3
Normal	53	88
Sin Datos	5	8
<b>Fósforo</b>		
Alto	2	3
Bajo	2	3
Normal	52	87
Sin Datos	4	7
<b>Magnesio</b>		
Normal	47	78
Sin Datos	13	22

*Clasificación según rango de laboratorio, edad y sexo*

De los 2 pacientes que presentaron niveles de fósforo elevado, uno contaba con niveles deficientes y uno con niveles insuficientes de vitamina D, lo cual no explica la etiología de la hiperfosfatemia (tabla 5). Se consideró un posible error en la valoración analítica o preanalítica del laboratorio y se indicó revaloración de la muestra, pero no se contaban con dichos resultados.

El análisis exploratorio comparando la deficiencia de 25OH vitamina D con los niveles de anticuerpos tiroideos y el volumen tiroideo, no encontró diferencias estadísticamente significativas (tabla 6).

**Tabla 6. Análisis exploratorio entre los niveles de 25-hidroxivitamina D, los niveles de anticuerpos tiroideos y el volumen tiroideo**

	Anticuerpos antiroglobulina		Anticuerpos antitiroperoxidasa		Volumen tiroideo	
<b>Niveles de 25OH vitamina D</b>	<i>Frecuencia (n)</i>					
	<i>Negativo</i>	<i>Positivo</i>	<i>Negativo</i>	<i>Positivo</i>	<i>Anormal</i>	<i>Normal</i>
≥ 30 ng/dL	2	4	1	5	4	2
< 30 ng/dL	14	40	22	32	30	20
<b>Prueba exacta de Fisher</b>	p 0,51		p 0,24		p 0,56	
	Anticuerpos antiroglobulina		Anticuerpos antitiroperoxidasa		Volumen tiroideo	
<b>Niveles de 25OH vitamina D</b>	<i>Frecuencia (n)</i>					
	<i>Negativo</i>	<i>Positivo</i>	<i>Negativo</i>	<i>Positivo</i>	<i>Anormal</i>	<i>Normal</i>
≥ 20 ng/dL	9	25	9	31	21	16
< 20 ng/dL	5	13	4	15	13	6
<b>Prueba exacta de Fisher</b>	p 0,38		p 0,388		p 0,88	

## DISCUSIÓN

El desarrollo de TLC es resultado de una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales, los cuales no son conocidos del todo aún (2). Uno de los posibles mecanismos ambientales propuesto esta en relación a la deficiencia de vitamina D. El objetivo de este estudio fue describir los niveles de 25OH vitamina D en pacientes de 5 a 18 años con

diagnóstico de TLC en tres centros de consulta externa de endocrinología pediátrica en Medellín, Colombia.

Se incluyeron un total de 60 pacientes, de los cuales el 65% tenían niveles de 25OH vitamina D suficientes según criterios de IOM. En la valoración del perfil fosfocálcico se encontraron valores de calcio y fósforo sérico normales en el 53% y 45% de los pacientes, respectivamente. En los 2 pacientes con niveles bajos de calcio sérico, se presentaron niveles de fósforo y PTHi en rangos normales pero con niveles insuficiente (n=1) y deficiente (n=1) de vitamina D. Asimismo, aquellos con niveles de fósforo bajos (n=2) presentaron niveles de vitamina insuficiente. Todos los pacientes presentaron niveles normales de magnesio y PTHi. El análisis exploratorio comparando los niveles de 25OH vitamina D, niveles de anticuerpos tiroideos y volumen tiroideo no encontró diferencias estadísticamente significativas.

Ensayos previos han reportado que con mayor frecuencia los pacientes con TLC presentan niveles bajos de vitamina D (21). En este estudio, según criterios de IOM, se encontró que los pacientes en su mayoría tenían niveles suficientes de vitamina D (65%), un 35% tenía deficiencia y ninguno registró insuficiencia. Se evidencia un menor porcentaje de hipovitaminosis D al compararlo con datos de la población general de Colombia clasificados por criterios de IOM, según la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional 2015, donde el 45,6% de la población entre 5-12 años tiene niveles de insuficiencia y del 21,8% de deficiencia. Mientras que en aquellos entre 13 y 17 años la prevalencia de insuficiencia fue del 20,4% y deficiencia del 45,2% (26).



En la población estudiada los datos de prevalencia de insuficiencia de vitamina D (< 30 ng/mL) son similares a los reportados por Tamer y colaboradores en 2011, quienes correlacionaron una mayor frecuencia de deficiencia de vitamina D (< 30 ng/mL) en pacientes con TLC comparado con controles (92% vs. 63%;  $p < 0.0001$ ) (27). Por otro lado, al evaluar la prevalencia de deficiencia de vitamina D (< 20 ng/mL), nuestros datos son similares a los reportados por Yasmeh y colaboradores en 2016, quienes no encontraron diferencias significativas al comparar los pacientes TLC con controles sanos. Los otros estudios que evalúan hipovitaminosis D (< 20 ng/mL), reportan una prevalencia entre el 48-71% en pacientes con TLC, los cuales son niveles de deficiencia mayores a lo reportado en nuestra población (tabla 7) (24,27–32).

**Tabla 7. Comparación de prevalencia de insuficiencia de vitamina D en pacientes con TLC**

Autores y año de publicación	Evliyaoglu, 2015		Goswami, 2009	Efraimidis, 2012		SönmEzgöz, 2016		Yasmeh, 2015		Kivity, 2011	Tamer, 2011
	≤ 20	21-29	≤ 8	< 20	21-29	< 20	21-29	<20	21-29	<10	< 30
Niveles de vitamina D (ng/mL)											
Prevalencia en paciente con TLC (%)	71	17.7	87	48.7	83.3	76	35	36	31.9	79	91.2
Prevalencia en controles (%)	51.9	35.4	-	64.1	94.9	13	44	41.2	35	52	63

Evliyaoglu y colaboradores, encontraron una prevalencia de deficiencia de vitamina D significativamente mayor en pacientes pediátricos con TLC comparado con controles sanos, el nivel crítico de niveles de 25OH vitamina D encontrado fue 20 ng/mL (28). En nuestro estudio estos hallazgos no fueron consistentes, si bien el diseño metodológico no permite dar una asociación final, la baja prevalencia de deficiencia de vitamina D da una poca probabilidad de que esta correlación existiera en nuestra población. Esto es similar a lo

encontrado en 2016, por un grupo de investigación de la escuela de Medicina Mount Sinai en Nueva York, en el que Yasmeh describe a través de un estudio retrospectivo realizado en adultos no encontrar asociación entre la deficiencia de vitamina D en pacientes con TLC comparado con un grupo control. Aunque es de anotar que los hombres tenían niveles insuficientes de vitamina D con mayor frecuencia, lo cual podría comportarse como un factor de confusión (24).

Ante los hallazgos contradictorios, Effraimidis y colaboradores, realizaron seguimiento por 5 años con monitoreo anual de anticuerpos tiroideos y función tiroidea a mujeres entre 18-65 años. Una vez se identificó la TLC, se evaluaron los niveles de 25OH vitamina D, encontrando que los niveles de 25OH vitamina D no fueron menores en pacientes con TLC comparado con controles sanos, ni tampoco en aquellos con susceptibilidad genética (30). Asimismo un estudio en India, no encontró diferencias al comparar sujetos pediátricos con niveles de vitamina D  $< 10$  ng/ml o  $\geq 10$  ng/ml en la prevalencia de anticuerpos antitiroperoxidasa (21,3 vs 18,1%), a pesar de haber realizado la valoración de vitamina D en invierno en donde se ha descrito un mayor porcentaje de hipovitaminosis (29).

Un efecto a resaltar es que los estudios fueron realizados en diferentes poblaciones, lo cual puede influenciar la diversidad de resultados relacionado con factores como polimorfismos a nivel de VDR o enzima inactivante de vitamina D (CYP24A1). Adicionalmente la valoración de los niveles de vitamina D puede variar por diferentes condiciones, como la reducción a la exposición solar, pigmentación de la piel, patologías asociadas a malabsorción intestinal, obesidad, patologías crónicas (hepática y renal) y el uso de medicamentos que aumentan el catabolismo (anticonvulsivantes, glucocorticoides) (33). La gran mayoría de

estos aspectos se controlaron a partir de los criterios de exclusión, sin embargo hay variables no controladas el fototipo de la piel, lo cual podría alterar los reportes.

Otro factor a considerar es que aún no existe un consenso sobre el nivel óptimo de vitamina D para la salud extraesquelética, algunos autores consideran un valor de 25OH vitamina D > 30 ng/mL como más beneficioso para lograr todos los efectos positivos (31). La existencia de estos diferentes valores de recomendación llevo a realizar un análisis diferencial de los niveles de vitamina D según los criterios de IOM y Sociedad de Endocrino, sin encontrar asociación con uno u otro valor con los desenlaces de la TLC. La mayoría de los estudios previamente descritos encontró diferencias con valores recomendados por IOM y como es esperable si los niveles objetivos son mayores de 30 ng/mL el porcentaje de insuficiencia aumentó (90% vs 35%, Sociedad Endocrina vs IOM).

En nuestro estudio al realizar el análisis exploratorio de la correlación con otros parámetros clínicos y paraclínicos de TLC no fue posible ver alguna diferencia, como fue sugerido por estos estudios. A diferencia de otros estudios, como el realizado en Turquía por Bozkurt y colaboradores, encontraron niveles de 25OH vitamina D más bajos en los pacientes con diagnóstico de TLC en comparación con los controles sanos, y esa diferencia era más acentuada en aquellos con una mayor duración de la enfermedad; así mismo informaron una correlación positiva entre los niveles de 25OH vitamina D con el volumen tiroideo y una correlación negativa de los mismos con los niveles de anticuerpos antitiroperoxidasa y antitiroglobulina (23). Sin embargo, estos autores no tuvieron a consideración posibilidad de factores confusores como el IMC, otras patologías asociadas a hipovitaminosis D o el uso previo de colecalciferol.

Por su parte Metwalley y colaboradores, encontraron que la deficiencia de vitamina D fue más grave en aquellos con hipotiroidismo clínico comparado con aquellos con hipotiroidismo subclínico. Adicionalmente reportan una correlación negativa entre los niveles de vitamina D con la edad, la duración de enfermedad, los niveles de anticuerpos y el nivel de TSH ( $p < 0.001$  cada uno) (34). Es llamativo que en este estudio solo se incluyeron 56 pacientes y que no se excluyera pacientes con IMC elevado.

En cuanto a los hallazgos del resto de perfil fosfocálcico, no se encontraron mayores alteraciones y aquellos con valores de hipocalcemia y/o hipofosfatemia presentaban niveles bajos de vitamina D. A diferencia de nuestro estudio, en donde la hipocalcemia no se asoció con el grado y severidad del hipotiroidismo (35). Estos resultados son similares a los encontrados en un estudio chileno publicado en 2016, que incluyó pacientes pediátricos con TLC vs controles con valoración de niveles de vitamina D y perfil fosfocálcico, sin encontrar diferencia entre los niveles de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y niveles de PTHi (31). Por otro lado, un estudio de casos y controles encontró que los niveles de calcio presentaron valores significativamente más bajos en pacientes con TLC comparado con los controles. Es de anotar que se encontró mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D y esto podría explicar la hipocalcemia, no se realizó un análisis multivariado para eliminar este factor de confusión muy posiblemente por la pequeña muestra de pacientes caso ( $n=30$ ).

Aún no es claro que la deficiencia de vitamina D sea un factor causal en la patogénesis de la TLC y no una consecuencia de la enfermedad (36). Por eso, estudios como el realizado por Chahardoli y colaboradores, cobran gran importancia pues demuestran como se presentó una

reducción en los niveles de anticuerpos antitiroglobulina y de TSH en el grupo de pacientes con TLC que recibieron suplencia de vitamina D (dosis de 50000 UI/semana por 3 meses), pero sin generar cambios en los niveles de hormonas tiroideas. Estos hallazgos sugieren que la suplencia de vitamina D podría aliviar la actividad de la enfermedad, pero se requieren estudios de mayor rigor epidemiológico para llegar a una recomendación (36). Un estudio más reciente en pacientes con TLC y suplencia de vitamina D, no encontró diferencia significativa entre los cambios de la función tiroidea y la autoinmunidad (37). En nuestro estudio si bien la gran mayoría de los pacientes con deficiencia recibió suplencia, no se evaluó la correlación del tratamiento con el cambio en los desenlaces clínicos.

Dentro de las limitaciones del estudio, se destaca que al ser un estudio retrospectivo con recolección de información de registros médicos electrónicos, existe la posibilidad de sesgo de recolección y pérdida de datos. Hubo un gran porcentaje de pérdida relacionado con la ausencia de valoración en los niveles de vitamina D, lo cual refleja que este aún no es un parámetro de valoración rutinario en la práctica clínica. Finalmente, al no contar con grupo control no es posible concluir asociaciones directamente de la deficiencia de vitamina D con el desarrollo o severidad de la TLC.

## **CONCLUSIÓN**

En nuestra población, no se encontró una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con TLC y en el análisis exploratorio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se encontró relación entre los niveles de vitamina D con la edad, duración de la enfermedad, niveles de anticuerpos y volumen tiroideo. Con

los datos actuales aún no es posible determinar si la hipovitaminosis D es un mecanismo de causas o efecto en el desarrollo de TLC; es posible que el rol de la vitamina D en la inmunoregulación de TLC sea un papel menor en relación a los otros factores (25).

## REFERENCIAS

1. Bettendorf M. Thyroid disorders in children from birth to adolescence. *Eur J Nucl Med.* 2002;29(SUPPL. 2).
2. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. *J Thyroid Res.* 2011;2011.
3. Stuart A. The changing scene in Hashimoto's disease: A review. *Med Hypotheses.* 2011;77(3):424–6.
4. Hanna CE, Stephen H L. Adolescent thyroid disorders - PubMed. *Adolesc Med.* 2002;13(1):13–35.
5. Zaletel K. Determinants of thyroid autoantibody production in Hashimoto's thyroiditis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2007;3(2):217–23.
6. Mclachlan SM, Rapoport B. Tg Antibodies versus TPO Antibodies: Properties, Prevalence, and Fluctuations. *Thyroid.* 2004;14(7):510–21.
7. Norman AW. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2).
8. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: A pleiotropic hormone. *Kidney Int.* 2010;78(2):140–5.
9. Chen-Yen Y, Patrick S. L, Iannis E. A, M. Eric G. The Implication of Vitamin D and Autoimmunity: a Comprehensive Review. *Physiol Behav.* 2011;176(1):139–48.
10. Schoindre Y, Terrier B, Kahn JE, Saadoun D, Souberbielle JC, Benveniste O, et al. Vitamine D et auto-immunité. Première partie: Aspects fondamentaux. *Rev Med Interne.* 2012;33(2):80–6.
11. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med.* 2004;229(11):1136–42.

12. Grammatiki M, Karras S, Kotsa K. The role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus: a narrative review. *Hormones*. 2019;18(1):37–48.
13. Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2003;49(2):277–300.
14. Hewison M, Freeman L, Hughes S V., Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG, et al. Differential Regulation of Vitamin D Receptor and Its Ligand in Human Monocyte-Derived Dendritic Cells. *J Immunol*. 2003;170(11):5382–90.
15. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080–6.
16. Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, Alt C, Habtezion A, Soler D, et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to “program” T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol*. 2007;8(3):285–93.
17. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(5):532–7.
18. Ponsonby A-L, Lucas RM, van der Mei IAF. UVR, Vitamin D and Three Autoimmune Diseases—Multiple Sclerosis, Type 1 Diabetes, Rheumatoid Arthritis. *Photochem Photobiol*. 2005;81(6):1267.
19. Cutolo M, Otsa K. Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus*. 2008;17(1):6–10.
20. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358(9292):1500–3.
21. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(8):404–12.
22. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: Its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;347(1–2):106–20.
23. Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B, Sahin M, Cakal E, Ozbek M, et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto’s thyroiditis. *Endocr Pract*. 2013;19(3):479–84.
24. Yasmeh J, Farpour F, Rizzo V, Kheradnam S, Sachmechi I. Hashimoto thyroiditis not associated with Vitamin D deficiency. *Endocr Pract*. 2016;22(7):809–13.
25. Miteva MZ, Nonchev BI, Orbetzova MM, Stoencheva SD. Vitamin D and

Autoimmune Thyroid Disease—Cause, Consequence, or a Vicious Cycle? *Folia Med (Plovdiv)*. 2020;62(2):223–9.

26. Instituto Nacional de Salud. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional ENSIN. 2015;4(3).
27. Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2011;21(8):891–6.
28. Evliyaoğlu O, Acar M, Özcabı B, Erginöz E, Bucak F, Ercan O, et al. Vitamin D deficiency and hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: A critical vitamin D level for this association? *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(2):128–33.
29. Goswami R, Marwaha RK, Gupta N, Tandon N, Sreenivas V, Tomar N, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: A community-based survey. *Br J Nutr*. 2009;102(3):382–6.
30. Effraimidis G, Badenhop K, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(1):43–8.
31. Sönmezgöz E, Ozer S, Yilmaz R, Önder Y, Bütün I, Bilge S. Hypovitaminosis D in Children with Hashimoto's Thyroiditis. *Rev Med Chil*. 2016;144(5):611–6.
32. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy E V., Dankó K, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol*. 2011;8(3):243–7.
33. Zuluaga Espinosa NA, Alfaro Velásquez JM, Balthazar González V, Jiménez Blanco KE, Campuzano Maya G. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Med Lab*. 2011;17(05–06):211–46.
34. Metwalley KA, Farghaly HS, Sherief T, Hussein A. Vitamin D status in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(7):793–7.
35. Mackawy AMH, Al-Ayed BM, Al-Rashidi BM. Vitamin D Deficiency and Its Association with Thyroid Disease. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2013 Nov;7(3):267–75.
36. Chahardoli R, Saboor-Yaraghi AA, Amouzegar A, Khalili D, Vakili AZ, Azizi F. Can Supplementation with Vitamin D Modify Thyroid Autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and Thyroid Profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's Thyroiditis? A Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Horm Metab Res*. 2019;51(5):296–301.
37. Hammad MA, Sulaiman SAS, Aziz NA, Noor DAM. Effect of Vitamin D deficiency



treatment on thyroid function and autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis:  
A double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *J Res Med Sci.*  
2019;24(1).